

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月14日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19655

研究課題名(和文) 小児難治性てんかん患者の心拍変動解析による突然死の危険因子の抽出

研究課題名(英文) Risk factor of sudden unexpected death in epilepsy from heart rate variability in epilepsy children

研究代表者

岡成 和夫 (Okanari, Kazuo)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：90527657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：てんかん患者の予期せぬ突然死はSudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)と呼ばれる。関与する複数の要因の一つとして、後天的な自律神経機能異常の報告があるがてんかん患者の臨床的要因との相関は不明である。本研究ではてんかん患者の自律神経機能を心拍変動で評価し臨床的要因との相関を解析した。

結果は小児てんかん患者のてんかん罹患期間と心拍変動が相関すること、てんかん罹患早期に心拍変動が異常高値または低値を示す群が存在することが明らかになった。てんかん罹患後の経時的な変化や異常値を示す集団の特性を分析することでSUDEPを引き起こしやすい集団の特定が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SUDEPを起こしやすい集団または集団の特徴が明らかになることで、突然死しやすい集団に対し、てんかん外科や迷走神経刺激療法など侵襲的ではあるが発作軽減効果の高い治療選択をより積極的に勧める指標になること、ウェアラブルモニタリングでHRVをモニタリングし、危険を予測したり、回避できるようになるかもしれない。SUDEPのハイリスク集団を同定しリスクを小さくすることができれば、てんかん患者とその家族を身体的、精神的なストレスから解放することができる。SUDEPの予防は常に不安を抱えて生活するてんかん患者のみならず、その家族、とりまく社会に対して、大きな影響を与えうものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is the most important epilepsy-related cause of premature death. Multifactorial processes contribute to SUDEP. One of background factors of SUDEP is acquired autonomic dysfunction. We aim to clarify correlation autonomic function and clinical factors. Heart rate variability (HRV) is used as an index of autonomic function. We used HF and LF/HF of HRV parameters to analyze autonomic function. Both HF and LF/HF correlated with duration of epilepsy in epilepsy children. During the early time of epilepsy, there was a group of extremely high or low HF, LF/HF in epilepsy children. Our future direction is that we will clarify the group of extremely high or low HF, LF/HF in epilepsy children during the early time of epilepsy. It may be possible to identify the population predisposed to SUDEP by analyzing chronological change after onset of epilepsy, and the characteristics of the group with abnormal HRV.

研究分野：小児神経学

キーワード：てんかん 突然死 SUDEP 心拍変動 自律神経機能異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかん患者の突然死は近年、欧米諸国でその予防についての研究や啓蒙活動が盛んに行われている。てんかん患者の突然死は一般人口の突然死の2.6倍、若年成人では24倍といわれ、患者やその家族にとっては脅威である。てんかん患者の突然死の発生頻度は高いにもかかわらず、日本では知名度が低く、研究対象になっていない。

突然死の要因は てんかん発作による直接的な要因と 患者側の背景的要因の2つに分けられる。患者側の背景因子の1つにてんかんによる自律神経機能障害がある。自律神経機能障害は心拍変動 (Heart rate variability: HRV) パターンの変化として捉えることができ、心筋梗塞や致死性不整脈などの心臓突然死の研究に用いられていた。

### 2. 研究の目的

突然死するてんかん患者は自律神経機能の不均衡を認めることが報告されているが、てんかん患者の臨床的要因との相関は明らかになっていない。

本研究は自律神経機能異常と関連のある臨床的要因を同定し、SUDEPのハイリスク集団を同定することを目的とした。

### 3. 研究の方法

対象：2016年4月1日から2018年3月31日までに大分大学医学部附属病院で脳波検査を施行した20歳未満のてんかん患者で、覚醒・睡眠の記録ができた211人を対象とした。

てんかん患者の自律神経機能を心拍変動によって評価した。脳波と同時記録した心電図を覚醒・睡眠の5分間の記録を抽出し、心拍変動解析ソフト (Kubios HRV) を用いて解析した。交感神経、副交感神経機能の解析に周波数解析を用い、パラメータとして交感神経機能を反映するLF/HFと副交感神経機能を反映するHFを用いた。HF、LF/HFと、てんかん罹患期間、発作回数、全身けいれんの有無と回数、抗てんかん薬数、認知機能、身体機能の臨床的要因との相関をPearson correlationとSpearman correlationを用いて解析した。相関を認めた臨床的要因を重回帰分析した。

### 4. 研究成果

211人の患者のうち、男児は114人、女児は97人だった。てんかんの発症年齢は平均5歳、てんかん罹患期間は平均3.6年だった。

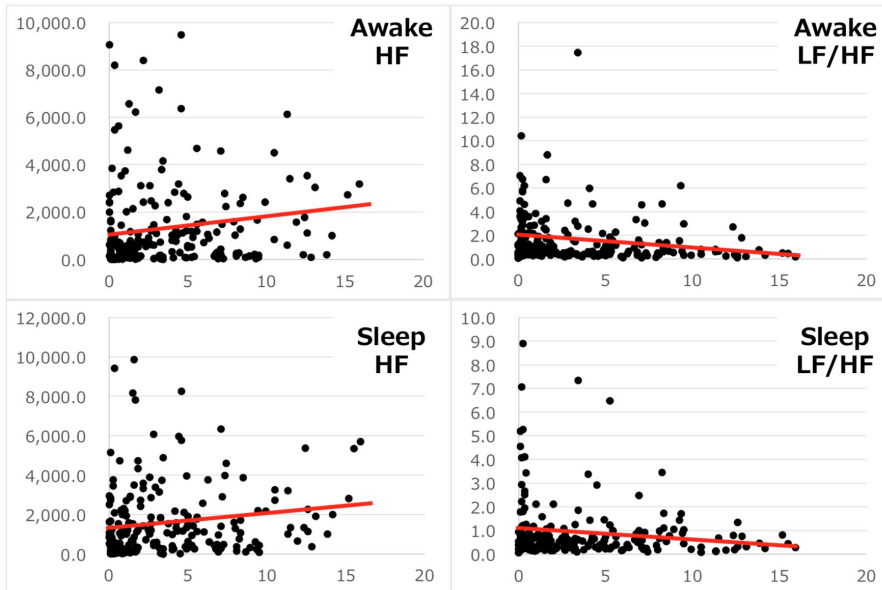
表1: HF、LF/HFと臨床的要因の相関 (Pearson correlationとSpearman correlation)

		Duration of epilepsy	Seizure frequency	GCS +/-	GCS frequency	AEDs	Cognitive function
Awake	CC	.155*	-.231**	0.069	-0.058	-0.132	-.202**
	HF	<i>p</i> -value	0.024	0.001	0.320	0.401	0.055
Awake	CC	-.200**	0.097	-0.076	0.011	-0.056	-0.011
	LF/HF	<i>p</i> -value	0.004	0.161	0.270	0.878	0.421
Sleep	CC	.149*	-.149*	0.087	0.030	-0.011	-0.095
	HF	<i>p</i> -value	0.030	0.030	0.211	0.670	0.869
Sleep	CC	-.145*	0.007	-0.061	0.015	-.155*	-0.016
	LF/HF	<i>p</i> -value	0.035	0.919	0.382	0.831	0.024

CC: correlation coefficient

表2: HF、LF/HFと臨床的要因の相関 (重回帰分析)

		standardised partial regression coefficient	<i>p</i> -value
Awake	Duration of epilepsy	0.172	0.015
HF	Seizure frequency	-0.051	0.481
	Cognitive function	-0.154	0.033
Awake	Duration of epilepsy	-0.200	0.004
LF/HF			
Sleep	Duration of epilepsy	0.146	0.037
HF	Seizure frequency	-0.022	0.749
Sleep	Duration of epilepsy	-0.131	0.062
LF/HF	AEDs	-0.071	0.311



図：HF、LF/HF とてんかん罹患期間の相関

HF、LF/HF は覚醒・睡眠共に、小児てんかん患者のてんかん罹患期間と相関すること、てんかん罹患早期に心拍変動が異常高値または低値を示す群が存在することが明らかになった。小児期の心拍変動の特徴を捉えることで、将来的にSUDEPの予防につながる病態や、経年的にSUDEPを引き起こしやすい状態に変化していく背景因子を同定することにつながるかもしれない。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

- 第61回日本小児神経科学会学術集会 2019年6月1日  
Risk factor of sudden unexpected death in epilepsy from heart rate variability in epilepsy children  
Kazuo Okanari, Osamu Kobayashi, Tomoki Maeda  
Department of Pediatrics, Oita University Faculty of Medicine

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。